

**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



A29

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  <b>A61K 38/09 // (A61K 38/09, 31:445)  (A61K 38/09, 31:40) (A61K 38/09, 31:135)</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/27863</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. August 1997 (07.08.97)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00395</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 1997 (29.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  196 04 231.3      29. Januar 1996 (29.01.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und  (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STÖCKEMANN, Klaus [DE/DE]; Holsteinische Strasse 33 a, D-12161 Berlin (DE). MUHN, Peter [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, D-13465 Berlin (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00395</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 1997 (29.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  196 04 231.3      29. Januar 1996 (29.01.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und  (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STÖCKEMANN, Klaus [DE/DE]; Holsteinische Strasse 33 a, D-12161 Berlin (DE). MUHN, Peter [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, D-13465 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00395</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. Januar 1997 (29.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  196 04 231.3      29. Januar 1996 (29.01.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und  (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STÖCKEMANN, Klaus [DE/DE]; Holsteinische Strasse 33 a, D-12161 Berlin (DE). MUHN, Peter [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, D-13465 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: COMBINED PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING LHRH-ANALOGOUS SUBSTANCES AND ANTI-ESTROGENS FOR TREATING GYNAECOLOGICAL DISORDERS</p> <p>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHES KOMBINATIONSPRÄPARAT AUS LHRH-ANALOGA UND ANTIÖSTROGENEN ZUR BEHANDLUNG VON GYNÄCOLOGISCHEN STÖRUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A combined pharmaceutical preparation contains LHRH-analogous substances and anti-estrogens with tissue-selective estrogenic effect. Also disclosed is the use of this combined pharmaceutical preparation to treat gynaecological disorders, in particular endometriosis and myomas.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Kombinationspräparat aus LHRH-Analoga und Antiöstrogenen mit gewebeSelektiver östrogener Wirkung sowie seine Verwendung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.</p>				

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften; die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

PHARMAZEUTISCHES KOMBINATIONSPRÄPARAT AUS LHRH-ANALOGA UND ANTIÖSTROGENEN ZUR BEHANDLUNG VON GYNÄKOLOGISCHEN STÖRUNGEN

5

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Kombinationspräparat aus LHRH-Analoga und Antiöstrogenen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung sowie seine Verwendung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.

10

Gynäkologische Störungen bzw. Erkrankungen vermindern in erheblichem Maße die Lebensqualität der Frau und führen dabei häufig, neben zum Teil unerträglichen Schmerzen, zur Infertilität. Eine der häufigsten Erkrankungen der Frau im gebärfähigen Alter (5% bis 10%) ist die Endometriose. Damit verbunden treten starke Schmerzen während der Menstruation und eine eingeschränkte Fertilitätsrate bis hin zur Sterilität auf. Auch im Fall des Myoms, einem gutartigen Geschwulst im Muskelgewebe des Uterus, liegt die Inzidenz hoch (bei 10% bis 25 % der Frauen um die 30 Jahre). Myome können starke abnormale menstruelle Blutungen (Hypermenorrhoeen), schmerzhafte Regelblutungen (Dysmenorrhoeen) bzw. intermenstruelle Blutungen (Metrorrhagien und Menorrhagien) verursachen und je nach Lage auch zu einer eingeschränkten Fertilität führen. Neben diesen durch Endometriose und Myome bedingten Dysmenorrhoeen treten auch funktionell (durch hormonale und vegetative Störungen) bedingte auf.

25

Bei den beschriebenen Krankheitsbildern spielen die gonalen Steroide (Östrogene, Gestagene), die unter der Kontrolle des hypothalamisch-hypophysären Systems stehen bzw. Wachstumsfaktoren (zu denen auch Cytokine zu zählen sind) eine entscheidende Rolle. Eine Behandlung dieser Krankheiten bzw. Störungen erfolgt im allgemeinen mit Hormonen, wie LHRH-Analoga (Lemay, A. et al, Fertil. Steril., 41, 863-871 (1984)). Diese werden von einigen Frauen jedoch nicht nebenwirkungsfrei vertragen. So ist bekannt, daß die Behandlung mit LHRH-Agonisten zu Nebenwirkungen wie z.B. Hypoöstrogenität (Risiko einer Osteoporose) (Dawood, M.Y. et al, Fertil. Steril. 52, 21-25, (1989)) und unter Danazol zu Androgenisierungserscheinungen (Dmowski, W.P. et al, Am.J. Obstet. Gynecol., 130, 41-48 (1978)) führen kann.

35

Für Myome existiert bisher keine etablierte und validierte medikamentöse Langzeittherapie. Die jetzige medikamentöse Behandlung ist mit deutlichen Nebenwirkungen verbunden. So führt die Anwendung von LHRH-Agonisten über mehr als sechs Monate zu einem hypoöstrogenen Status der Frauen (Matta, W.H. et al, Br. Med. J., 294, 1523-1525, (1987)) und damit verbunden zu einer Abnahme der Knochendichte, welche das Osteoporose-Risiko (Dawood, M.Y. Int. J. Gynecol. Obstet., 40, 29-42, (1993)) erhöht. Weitere mit dem Östrogenentzug verbundene Nebenwirkungen (Hot-flushes) sind ebenfalls bei Dawood beschrieben.

Zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen sind Studien zur Behandlung gynäkologischer Störungen mit LHRH-Analoga und Östrogenen bekannt, - sogenannte Add-Back- oder HRT-Behandlungsschemata. Bisher ist es jedoch nicht gelungen, eine Östrogendosis zu finden, die eine Abnahme der Knochendichte unter LHRH-Agonisten-Therapie vollständig verhindert (Howell, R. et al, Fertil. Steril. 64, 474-481, (1995)), ohne gleichzeitig die Endometriose bzw. das Endometrium zu stimulieren, was zur Endometriumshyperplasie und damit verbunden zu Endometriumskarzinomen führen kann.

Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, ein pharmazeutisches Kombinationspräparat zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen bzw. von Myomen bereitzustellen, mit dem eine Abnahme der Knochendichte verhindert wird und die Nachteile bisheriger Hormonbehandlungen vermieden werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein pharmazeutisches Kombinationspräparat gelöst, das zwei Wirkstoffe umfaßt, wovon der erste Wirkstoff ein LHRH-Analagon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und der zweite Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogener Wirkung ist.

Das LHRH-Analagon ist ein LHRH-Agonist oder -Antagonist.

Im Sinne der Erfindung sind alle LHRH-Antagonisten und LHRH-Agonisten einsetzbar. Bevorzugte LHRH-Analoga sind aus der Gruppe der Verbindungen Leuprorelin, Cetrorelix, Antide, Buserelin, Ramorelix, Zoladex, 2-(4-Acetylaminophenyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno-[2,3-b]-pyridin-5-carbonsäureethylester und 5-Benzylol-7-(2,6-di-

fluorobenzyl)-4,7-dihydro-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-2-(4-propionylamido-phenyl)-4-oxothieno [2,3-b]-pyridin ausgewählt.

5 Die Wirkstoffe liegen in aller Regel in getrennten Darreichungsformen oder im Fall von oral bioverfügbaren LHRH-Antagonisten auch in einer gemeinsamen Darreichungsform vor.

Die bevorzugt eingesetzten LHRH-Analoga sind bekannt und in den Patentschriften US 4,005,063 (Leuprorelin), EP-B1 0 299 402 (Cetrorelix), GB 1 523 623 (Buserelin), EP-A 0 451 791 (Ramorelix), WO-A 89/01944 (Antide), WO-A 10 92/20711 (Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH<sub>2</sub>), US 4,100,274 (Zoladex) und WO-A 95/28405 2-(4-Acetylamino-phenyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno- [2,3-b]-pyridin-5-carbonsäureethylester beschrieben.

15 Sie werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt und konfektioniert und stehen je nach Anwendungswunsch in oraler oder nasaler Form, als Injektion oder als topisch oder intravaginal anzuwendendes Langzeitpräparat zur Verfügung. Die LHRH-Analoga können erfindungsgemäß als Einzeldosen oder als Depotformen verabreicht werden.

20 Eine Dosierungseinheit enthält je nach Darreichungsform unterschiedliche Wirkstoffmengen. So werden bei oraler Verabreichung üblicherweise 2µg-20mg LHRH-Analoga pro kg Körpergewicht verabreicht. Die Verabreichung kann in fester oder flüssiger Form erfolgen. Zur intravenösen, subkutanen, intramuskulären, 25 intranasalen oder intravaginalen Applikation liegen die Mengen der LHRH-Analoga bei 0,02µg-2,5mg pro kg Körpergewicht. Für die parenterale Anwendung wird vorzugsweise eine isotonische Kochsalz- oder Dextrose-Lösung eingesetzt, die gegebenenfalls mit einem Puffer auf einen pH-Wert von 5 bis 9, vorzugsweise auf den pH-Wert des Blutes, eingestellt wird.

30 Leuprorelin wird vorzugsweise oral in einer Dosierung von 2-100µg/kg Körpergewicht eingesetzt (tägliche Dosierung); eine Tablette enthält vorzugsweise 0,1 bis 5,0mg Leuprorelin. Die Dosis für eine parenterale Anwendung liegt bevorzugt zwischen 0,02 und 1,0µg/kg Körpergewicht.

35

Der Einsatz von Cetrorelix erfolgt bevorzugt in Form einer physiologischen Kochsalzlösung mit einer Wirkstoffmenge zwischen 0,1-2,5mg/kg Körpergewicht. In der DE 43 42 092 sind auch slow-release-Formulierungen von Cetrorelix beschrieben.

5

Buserelin wird vorzugsweise in den Dosierungen  
0,02-1 $\mu$ g/kg Körpergewicht (intravenös),  
0,02-2 $\mu$ g/kg Körpergewicht (subkutan),  
0,02-10 $\mu$ g/kg Körpergewicht (intramuskulär),  
0,1-50 $\mu$ g/kg Körpergewicht (intranasal) und  
10-200 $\mu$ g/kg Körpergewicht (oral) verabreicht.

10

Ebenso sind wie im Fall von Cetrorelix slow-release Formulierungen möglich. Im Falle eines Implantats enthält dieses 1-6 mg Cetrorelix.

15

Zoladex wird vorzugsweise oral mit einem Gehalt von 50 $\mu$ g-20mg/kg Körpergewicht und parenteral mit einem Gehalt von 0,2 $\mu$ g-100 $\mu$ g/kg Körpergewicht oder mit einem slow-release System (WO-A 93/24150) appliziert.

20

Antide wird wie Cetrorelix in einer Menge von 0,1 - 2,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Die Verabreichung von Ramorelix erfolgt bevorzugt in liposomaler Form.

25

Depotformulierungen für Peptide (Mikropartikel, Implantate) sind u.a. in der EP 0 505 966 und der EP 0 315 875 beschrieben.

Erfindungsgemäß ist die zweite Wirkstoffkomponente des Kombinationspräparates ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogener Wirkung.

30

Antiöstrogene Substanzen werden unter anderem in der Tumorthherapie eingesetzt.

Unter Antiöstrogenen mit gewebe selektiver östrogener Wirkung im Sinne der Erfindung werden sogenannte SERM's (selective estrogen-receptor modulators) verstanden, die ihre partialagonistische östrogene Wirkung gewebe- bzw. organselektiv ausüben.

35

Erfindungsgemäß können alle Antiöstrogene mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung eingesetzt werden. Vorzugsweise werden solche eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe Raloxifen, Droloxifen, Centchroman oder deren Derivate. Besonders bevorzugt sind Antiöstrogene des Raloxifentyps.

Die genannten Antiöstrogene sind bekannt. So handelt es sich z.B. bei Raloxifen um 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen. In Kombination mit Parathyroidhormon werden Raloxifen und seine Derivate zur Steigerung der Knochenmasse eingesetzt (EP 0 635 270).

Der Wirkstoffgehalt des erfindungsgemäß eingesetzten Antiöstrogens liegt je nach Applikationsform bei 0,1 µg-10mg Antiöstrogen pro kg Körpergewicht bei täglicher Applikation. Die Antiöstrogene können intravenös, subkutan, intramuskulär, oral, intranasal oder intravaginal verabreicht werden. Auch slow release Formulierungen sind möglich. Die täglich freigesetzte Menge liegt dann ebenfalls im vorstehend genannten Bereich.

Die Verabreichung des LHRH-Analogons und des Antiöstrogens an den Patienten kann gleichzeitig und/oder zeitlich sequentiell erfolgen. Es sind verschiedene Behandlungsschemata möglich:

1. Das LHRH-Analogon wird mit dem gewebe selektiven Antiöstrogen gleichzeitig über denselben Zeitraum verabreicht. Die Verabreichung ist täglich, alle 3 Tage, wöchentlich oder einmal monatlich über einen Zeitraum von 1 bis 6 Monaten möglich. Auch eine längere Anwendung ist ohne weiteres möglich. Bei einer monatlichen Anwendung ist eine Depotformulierung bevorzugt.

2. Das LHRH-Analogon wird zunächst gleichzeitig mit dem gewebe selektiven Antiöstrogen über einen bestimmten Zeitraum verabreicht. Bezüglich der Verabreichungsdauer und -häufigkeit (täglich oder in längeren Abständen) gilt das unter 1. Gesagte. Anschließend wird die Behandlung allein mit dem Antiöstrogen weitergeführt.

Für Verabreichungsdauer und -häufigkeit gelten ebenfalls die unter 1. gemachten Angaben.

3. Die Behandlung mit dem LHRH-Analogen wird über einen bestimmten Zeitraum geführt und abgeschlossen. Das gewebe selektive Antiöstrogen wird im Anschluß daran appliziert. Die Anwendungsdauer und -häufigkeit kann für jede Komponente, wie unter 1. angegeben ist, gewählt werden.

5

Es wurde festgestellt, daß die Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat überraschenderweise die bisher beobachtete LHRH-Analoga-induzierte Knochendichteabnahme verhindert und die in ihrem Wachstum gehemmte Endometriose nicht erneut stimuliert bzw. auch das Wachstum des normalen Endometriums im Uterus nicht anregt.

10

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Kombinationspräparat ist insbesondere für eine Langzeitbehandlung von Endometriosen bzw. Myomen und anderen Steroid(sex)-Hormon-abhängigen Erkrankungen geeignet, da einerseits die normalerweise unter einer LHRH-Analoga (Agonisten bzw. Antagonisten)-Behandlung auftretenden Nebenwirkungen vermieden werden und andererseits verlorene Knochenmasse wieder aufgebaut wird (z.B. bei Verabreichung des gewebe selektiven Antiöstrogens nach Beendigung einer LHRH-Analoga-Behandlung). Gleichzeitig wird die Wachstumshemmung der Endometriose aufrechterhalten, ohne daß das Endometrium im Uterus stimuliert wird.

15

20

Als besonders bevorzugt für eine Langzeittherapie hat sich Variante 1 erwiesen.

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Kombinationspräparat wird zum Beispiel hergestellt, indem die LHRH-Analoga und die Antiöstrogene mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung getrennt voneinander mit den üblichen pharmazeutischen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen formuliert werden, wobei die Darreichungsformen der einzelnen Wirkstoffe nicht identisch sein müssen. Es ist z.B. durchaus möglich, daß der eine Wirkstoff des Kombinationspräparates oral verabreicht wird, während der andere Wirkstoff subkutan oder nasal appliziert wird.

25

30

Im Falle von oral bioverfügbaren LHRH-Analoga können auch beide Wirkstoffe (LHRH-Analoga plus Antiestrogen) gemeinsam zur oralen Verabreichung formuliert werden. Ebenso sind getrennte orale Verabreichungsformen möglich.

35



Gegenstand der Erfindung ist auch die Verpackungseinheit, die im Falle von peptidergen LHRH-Analoga mindestens drei Bestandteile umfaßt. Sie enthält zwei räumlich getrennt konfektionierte Wirkstoffe, von denen der eine Wirkstoff ein LHRH-Analogon oder eine Kombination aus LHRH-Analoga ist, und der andere  
5 Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogener Wirkung ist. Der dritte Bestandteil stellt einen Informationshinweis zur gleichzeitigen und/oder zeitlich sequentiellen Applikation der Darreichungsformen dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines LHRH-Analogons oder einer Kombination von LHRH-Analoga und eines Antiöstrogens mit  
10 gewebe selektiver östrogener Wirkung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.

15 Nachfolgend soll die Erfindung durch Beispiele näher erläutert werden, ohne sie jedoch darauf zu beschränken.

### Ausführungsbeispiele

20

#### **Beispiel 1**

Einfluß von LHRH-Gabe und Raloxifen-Gabe auf eine experimentell erzeugte Endometriose der Ratte

25

---

1.1. Vergleich der Verabreichung jeweils einer Wirkstoffkomponente alleine mit der gleichzeitigen Gabe der Wirkstoffe (Kombinationspräparat)

30

#### **Methode:**

Endometriumsstücke wurden in verschiedene Bereiche der Bauchhöhle von 60 Tieren transplantiert.

35

Vier Wochen später wurde die Entwicklung der Endometriose (cystische Endometriose-Herde) überprüft.

Die Tiere wurden anschließend über 4 Wochen mit dem LHRH-Antagonisten Antide (0,5 mg/Tier alle 3 Tage s.c.) und Raloxifen (3 mg/Tier pro Tag p.o.) jeweils alleine oder in Kombination beider Verbindungen behandelt. Am Ende wurde die Größe der Endometriose-Herde vor Beginn der Behandlung mit den Werten nach 4 Wochen Behandlung verglichen.

Die Kombination aus LHRH-Antagonist plus Raloxifen führte zu einer vollständigen Regression der Endometriose, ohne daß es zu einer signifikanten Abnahme der Knochenmasse kam. Gleichzeitig zeigten sich keine östrogenen Effekte am Uterus (keine Stimulation des Endometrium).

Im Vergleich führte die Behandlung mit dem LHRH-Antagonisten allein zwar zu einer vollständigen Regression der Endometriose-Herde, gleichzeitig aber auch zur Reduktion der endogenen Östrogenspiegel, die einer Ovariectomie entsprechen. Es kam zu einer deutlichen Abnahme der Knochendichte bzw. zu einem Anstieg der Osteoklastenaktivität.

Eine alleinige Verabreichung von Raloxifen führte zu einer teilweisen Regression der Endometriose.

#### 1.2. LHRH-Antagonist Antide und Raloxifen zur gleichzeitigen und zeitlich sequentiellen Verabreichung

60 Tiere erhielten die ersten 2 Wochen den LHRH-Antagonist Antide und Raloxifen parallel und die folgenden 2 Wochen Raloxifen allein. Die Dosierungen wurden wie unter 1.1 gewählt.

Im Ergebnis war ebenso wie bei gleichzeitiger Gabe der Wirkstoffe eine vollständige Regression der Endometriose ohne signifikante Abnahme der Knochenmasse zu verzeichnen. Gleichzeitig zeigten sich keine östrogenen Effekte am Uterus.

#### 1.3. Verabreichung des Kombinationspräparates zeitlich sequentiell

60 Tiere erhielten über 2 Wochen den LHRH-Antagonisten Antide. Nach Abschluß der LHRH-Gabe wurde anschließend 2 Wochen Raloxifen appliziert.

Diese sequentielle Behandlung führte ebenfalls zur 100%igen Regression der Endometriose ohne Abnahme der Knochendichte.

5      **Beispiel 2**

In Analogie zu Beispiel 1 wurde an 40 Tieren eine Behandlung mit dem LHRH - Antagonisten Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH<sub>2</sub> und Droloxifen durchgeführt.

10

Es konnten die gleichen Ergebnisse erzielt werden wie unter Beispiel 1.

15

**Patentansprüche**

- 5 1. Pharmazeutisches Kombinationspräparat umfassend zwei Wirkstoffe, wobei der eine Wirkstoff ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und der andere Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogenener Wirkung ist.
- 10 2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon ein LHRH-Agonist oder ein LHRH-Antagonist ist.
- 15 3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon aus der Gruppe der Verbindungen Leuprorelin, Cetrorelix, Buserelin, Antide, Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH<sub>2</sub>, Ramorelix, Zoladex oder deren Derivate ausgewählt ist.
- 20 4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga oral bioverfügbar ist/sind.
- 25 5. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon ein nicht-peptiderger LHRH-Agonist oder -antagonist ist.
- 30 6. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Antiöstrogen aus der Gruppe der Verbindungen Raloxifen, Droloxifen, Centchroman oder deren Derivate ausgewählt ist.
7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Antiöstrogen vom Raloxifentyp ist.
8. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe in getrennten Darreichungsformen vorliegen.

9. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe in gemeinsamen Darreichungsformen vorliegen.
- 5 10. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates, dadurch gekennzeichnet, daß man ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver Wirkung gemeinsam oder getrennt voneinander mit üblichen pharmazeutischen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen formuliert.
- 10 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga und das Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung getrennt voneinander formuliert werden.
- 15 12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga und das Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung gemeinsam formuliert werden.
- 20 13. Verwendung eines LHRH-Analogons oder einer Kombination von LHRH-Analoga und eines Antiöstrogens mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.
- 25 14. Verwendung gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß LHRH-Analogon und Antiöstrogen gleichzeitig und/oder zeitlich sequentiell angewendet werden.
- 30 15. Verpackungseinheit umfassend zwei räumlich getrennt konfektionierte Wirkstoffe, von denen der eine Wirkstoff ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und der andere Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebe selektiver östrogenen Wirkung ist, und umfassend als dritten Bestandteil einen Informationshinweis zur gleichzeitigen und/oder zeitlich sequentiellen Applikation der Darreichungsformen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/EP 97/00395

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/09 //(A61K38/09,31:445),(A61K38/09,31:40),(A61K38/09,31:135)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HORM. RES., 1989, 32/SUPPL. 1 (206-208), SWITZERLAND, XP000671585 ROBERTSON J.F.R. ET AL: "Zoladex in advanced breast cancer" see page 207, paragraph 3 ---	1-4,9
X	EUR J CANCER CLIN ONCOL, 25 (4). 1989. 651-654., XP000670742 WALKER K J ET AL: "ENDOCRINE EFFECTS OF COMBINATION ANTIESTROGEN AND LHRH AGONIST THERAPY IN PREMENOPAUSAL PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER" see page 653, column 1 - column 2 --- -/-	1-4



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 May 1997

Date of mailing of the international search report

08.07.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/00395

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>AM J OBSTET GYNECOL, 164 (5 PART 1). 1991.  1181-1189., XP000670744  MONSONEGO J ET AL: "FIBROCYSTIC DISEASE  OF THE BREAST IN PREMENOPAUSAL WOMEN  HISTOHORMONAL CORRELATION AND RESPONSE TO  LHRH ANALOG TREATMENT"  see abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP 97/ 00395

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**Observation: although claims 13 and 14 refer to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and based on the cited effects of the compound/composition.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 6 A61K38/09 //(A61K38/09,31:445), (A61K38/09,31:40), (A61K38/09,31:135)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HORM. RES., 1989, 32/SUPPL. 1 (206-208), SWITZERLAND, XP000671585 ROBERTSON J.F.R. ET AL: "Zoladex in advanced breast cancer" siehe Seite 207, Absatz 3 ---	1-4,9
X	EUR J CANCER CLIN ONCOL, 25 (4). 1989. 651-654., XP000670742 WALKER K J ET AL: "ENDOCRINE EFFECTS OF COMBINATION ANTIESTROGEN AND LHRH AGONIST THERAPY IN PREMENOPAUSAL PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER" siehe Seite 653, Spalte 1 - Spalte 2 --- -/--	1-4

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14.Mai 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08.07.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	AM J OBSTET GYNECOL, 164 (5 PART 1). 1991. 1181-1189., XP000670744 MONSONEGO J ET AL: "FIBROCYSTIC DISEASE OF THE BREAST IN PREMENOPAUSAL WOMEN HISTOHORMONAL CORRELATION AND RESPONSE TO LHRH ANALOG TREATMENT" siehe Zusammenfassung -----	1,2

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 13-14  
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen  
Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich  
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hatte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.